



**University of  
Zurich**<sup>UZH</sup>

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
University Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2010

---

## **Multimorbidität, Komorbidität und phytotherapeutische Vielstoffgemische als Arzneimittel**

Saller, R ; Holzer, B

DOI: <https://doi.org/10.1159/000322411>

Other titles: Multimorbidity, comorbidity and phytotherapeutic multicomponent mixtures as drugs

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-47139>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Saller, R; Holzer, B (2010). Multimorbidität, Komorbidität und phytotherapeutische Vielstoffgemische als Arzneimittel. *Forschende Komplementärmedizin*, 17(6):300-302.

DOI: <https://doi.org/10.1159/000322411>

# Multimorbidität, Komorbidität und phytotherapeutische Vielstoffgemische als Arzneimittel

Reinhard Saller<sup>a</sup> Barbara Holzer<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Institut für Naturheilkunde,

<sup>b</sup> Klinik für Innere Medizin, UniversitätsSpital Zürich, Schweiz

Angesichts der demografischen Entwicklung und der damit einhergehenden deutlichen Zunahme von chronischen Beschwerden gewinnen die Konzepte von Komorbidität und Multimorbidität an Bedeutung. Unter Multimorbidität fasst man im Allgemeinen das gleichzeitige Auftreten von zwei oder mehr Erkrankungen oder Krankheitszuständen in ein und derselben Person zusammen [1, 2]. Dies kann sich auf das Zusammentreffen von nur chronischen Erkrankungen oder auch von akuten und chronischen Erkrankungen bei Patienten beziehen. Allerdings gibt es in der Literatur keine standardisierte (und damit allgemein akzeptierte) Definition. Multimorbidität ist ein komplexes Phänomen mit einer potenziell unüberschaubaren Zahl an Kombinationsmöglichkeiten von Krankheiten mit teils unklaren Auswirkungen. Dementsprechend könnte eine große Anzahl von therapeutischen Targets vorliegen. Insgesamt kann Multimorbidität als ein eigenes Krankheitsbild mit möglichen eigenständigen Pathophysiologien charakterisiert werden. Demgegenüber setzt Komorbidität per definitionem das Vorhandensein einer Index-Erkrankung und die Entwicklung von Folgeerkrankungen voraus [3, 4]. Die Abgrenzung der Multimorbidität zur Komorbidität ist nicht ganz scharf; ein wichtiger Unterschied ist, dass bei der Komorbidität eine Hierarchisierung der Erkrankungen vorgenommen wird.

Operationalisiert bedeutet dies, dass es sich bei beiden Konstrukten, speziell aber bei der Multimorbidität um sehr komplexe Behandlungssituationen handelt, die eine Multi-Target-Orientierung nahelegen. Trotzdem werden in den herkömmlichen Ansätzen meist einzelne oder kombinierte Mono-Target-Therapien mit überwiegend selektiven Arzneimitteln eingesetzt. Dies kann zu einer erheblichen Polypharmazie führen.

Pflanzliche Arzneimittel (Phytotherapeutika) unterscheiden sich in wesentlichen Gesichtspunkten erheblich von ande-

ren modernen Arzneimitteln, z.B. chemisch-synthetischen. Sie sind genuine phytogene Vielstoffgemische, und nicht Einzelsubstanzen oder einfache Kombinationen von Monosubstanzen. Dies hat erhebliche wissenschaftliche und praktisch-therapeutische Konsequenzen. Der Wirkstoff (Vielstoffgemisch) z.B. muss in seiner dynamischen Natur betrachtet werden; das reine Erfassen der Einzelkomponenten ergibt kein hinreichendes Funktionsbild. Die Wirkstoffkomponenten gehen untereinander vielfältige strukturelle und funktionelle, zumeist schwache Bindungen ein. Die Gesamtheit der zahlreichen funktionell-plastischen Interaktionsmöglichkeiten der Einzelkomponenten untereinander kann im Sinne eines flexiblen Netzwerkes auf die zahlreichen Targets des Organismus einwirken (netzwerkartige phytotherapeutische Wirkmechanismen). Zu den Haupt-Targets gehören Proteine, DNA, RNA sowie dazugehörige Enzyme und Transkriptionsfaktoren sowie Biomembranen [5, 6].

Der gesamte Wirkungsmechanismus eines solchen Wirkstoffes weist auf eine genuine Pleiotropie hin, d.h. er setzt sich unter anderem aus einer Reihe mehrerer, gegebenenfalls zahlreicher, voneinander unabhängiger Mechanismen zusammen. Die Einzelkomponenten des Wirkstoffes liegen zumeist in sehr geringen Konzentrationen vor, sodass in der Regel nicht das gesamte konzentrationsabhängige quantitative Wirkungspotenzial dieser Komponenten zum Tragen kommt (z.B. keine vollständige Stimulation oder Hemmung physiologischer bzw. pathophysiologischer Abläufe). Die häufig relativ geringe Inzidenz unerwünschter Wirkungen phytotherapeutischer Arzneimittel könnte unter anderem auf dem Vielstoffcharakter, der Pleiotropie, dem Multi-Target-Ansatz und den niedrig konzentrierten Bestandteilen der jeweiligen Wirkstoffe beruhen.

Eine Reihe der Komponenten pflanzlicher Wirkstoffe kommt nahezu ubiquitär im Pflanzenreich bzw. in zahlreichen

Arznei- und Heilpflanzen vor. Daher ist es nicht ungewöhnlich, dass verschiedene pflanzliche Wirkstoffe gemeinsame Teilwirkungen aufweisen. So gibt es z.B. zahlreiche pflanzliche Wirkstoffe, die vergleichbare antiinflammatorische Eigenschaften besitzen, sich aber in weiteren Wirkungen voneinander unterscheiden. Solche Phytotherapeutika können daher eine Art von Systemeigenschaften besitzen, z.B. eine Art gemeinsames antiinflammatorisches Potenzial, und darüber hinaus ein weiteres, häufig relativ breites Spektrum von Eigenschaften. Das könnte bedeuten, dass zur Erzielung systemischer antiinflammatorischer Wirkungen eine größere Anzahl von pflanzlichen Arzneimitteln zur Verfügung steht, deren Auswahl beim einzelnen Patienten durch das Spektrum zusätzlicher Wirkungen gesteuert werden könnte.

Phytotherapeutika sind aufgrund ihres komplex zusammengesetzten Wirkstoffes und der damit einhergehenden multiplen (partiellen) Wirkmechanismen in der Regel keine selektiven oder gar hoch selektiven Arzneimittel (Mono-Target-Wirkstoffe). Eine solche Nichtselektivität, d.h. ein Multi-Target-Ansatz mit breiter biologischer Aktivität könnte durchaus erhebliche Vorteile bieten, nicht zuletzt da viele Krankheiten und gesundheitliche Beeinträchtigungen auf dem komplexen Zusammenspiel zahlreicher, zum Teil noch nicht genauer charakterisierter Targets beruhen [5–7]. Multi-Target-Eigenschaften und Pleiotropie könnten gerade auch beim Vorliegen von Komorbiditäten und bei Multimorbidität bedeutsam sein. Es ließen sich dabei als potenziell attraktiver Behandlungsansatz durchaus nichtselektive Multi-Target-Wirkstoffe mit selektiven Mono-Target-Wirkstoffen kombinieren. Eine gewisse Nichtselektivität liegt, nicht zuletzt aus evolutionären Gründen, auch bereits bei zahlreichen sekundären Pflanzenstoffen (Monosubstanzen) vor, die die Bestandteile der phytotherapeutischen Wirkstoffe darstellen [5, 6, 8, 9].

Die therapeutisch verwendeten phytotherapeutischen Wirkstoffe sind die jeweiligen Zubereitungen, d.h. der Wirkstoff ist durch die Zubereitungsform festgelegt, z.B. eine Tinktur als Wirkstoff durch die wässrig-alkoholische Extraktion, Tee als Wirkstoff durch die wässrige Extraktion und viele Fertigarzneimittel durch die eingesetzten anderen Extraktionsverfahren. Durch die Wahl eines Extraktionsmittels (hydrophil, lipophil) werden gezielt unterschiedliche Wirkstoffe hergestellt. Dementsprechend lassen sich aus einer Droge als Rohstoff unterschiedlich zusammengesetzte und unterschiedlich wirkende Wirkstoffe und damit auch Phytotherapeutika fertigen.

Zu den Beispielen mit Pleiotropie und Multi-Target-Ansatz gehören unter anderem Zubereitungen aus Johanniskraut, Mariendistelfrüchten sowie aus Curcuma-Arten. Hierzu liegen mittlerweile vielfältige experimentelle Untersuchungen und zum Teil auch klinische Studien vor [9–14].

Für Johanniskrautextrakte sind neben antidepressiven, gewisse antiinflammatorische, analgetische, anxiolytische, nootrope, adaptogene, immunmodulierende bzw. photodynamische Effekte dokumentiert. In vitro ließen sich ausgeprägte antioxidative Wirkungen nachweisen, die ihrerseits wieder für ein großes Spektrum weiterer potenziell therapeutisch bzw. präventiv bedeutsamer Wirkungen verantwortlich sein können [13]. Verschiedene Zubereitungen erwiesen sich in vitro als antibakteriell und gegenüber verschiedenen Tumorzelllinien als apoptotisch wirksam [11].

Die experimentell beschriebenen Wirkungen, eine reflektierte therapeutische Empirie sowie Studienergebnisse weisen darauf hin, dass Johanniskrautzubereitungen spezifische Vorteile bieten könnten [13]. Depressive Verstimmungen oder somatoforme Beschwerden kommen bei tumorranken Menschen häufig vor. *Hypericum*-Zubereitungen könnten bei vergleichbarer Wirksamkeit wie andere Antidepressiva den Vorteil bieten, dass sie zudem gewisse antiinflammatorische, antioxidative, immunmodulierende sowie gegenüber ausgewählten Tumorzelllinien proapoptische Eigenschaften besitzen [11, 13]. Unter solchen Gesichtspunkten könnten Johanniskrautpräparate z.B. eine besondere Rolle in der Palliativ- und Supportivmedizin spielen. Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit stellen depressive Verstimmungen offensichtlich einen eigenständigen Risikofaktor dar. Milde antiinflammatorische Effekte sowie ausgeprägte antioxidative Wirkungen könnten für eine Wahl von *Hypericum*-Extrakten sprechen. Weiterhin könnte vorteilhaft sein, dass sie, angemessen dosiert, keine kognitiven und psychomotorischen Beeinträchtigungen verursachen. Zudem sind sie gewichtsneutral und scheinen die Herzfrequenzvariabilität (als Ausdruck der sympathikovalen Balance) im Gegensatz zu anderen Antidepressiva nicht negativ zu beeinflussen. Möglicherweise könnte die bei depressiven Patienten verringerte bzw. aufgehobene Herzfrequenzvariabilität und damit auch die entsprechend beeinträchtigte autonome kardiale Regulation gebessert werden. Dies könnte eine weitere Risikominderung bedeuten. Natürlich sind für eine regelhafte Anwendung in solchen Situationen entsprechende klinische Forschungen einschließlich der Abklärung eventueller Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka notwendig.

Eine solche vielstoffbezogene Vorgehensweise könnte für Patientinnen und Patienten mit Multimorbidität bzw. Komorbidität die Therapiegestaltung deutlich vereinfachen. Der Einbezug pflanzlicher Arzneimittel kann mögliche Behandlungspräferenzen einer Reihe von Patienten ansprechen und somit auch die patienteneigenen Vorstellungen in die Therapiegestaltung einbringen. Die Einbeziehung der Patienten als mitgestaltende Subjekte kann Basis für eine bessere Therapie-Adherence schaffen.

## Literatur

- 1 van den Akker M, Buntinx F, Knottnerus JA: Comorbidity or multimorbidity; what's the name? A review of the literature. *Eur J Gen Pract* 1996;2:65–72.
- 2 van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF, Roos S, Knottnerus JA: Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol* 1998;51(5):367–75.
- 3 Feinstein AR: Pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *J Chronic Dis* 1970; 23(7):455–468.
- 4 Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M: Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med* 2009;7(4):357–63.
- 5 Wink M: Evolutionary advantage and molecular modes of action of multi-component mixtures used in phytomedicine. *Curr Drug Metab* 2008;9(10): 996–1009.
- 6 Wink M: Wirkungen von in der Phytotherapie eingesetzten Vielkomponenten-Gemischen auf Proteine, Gene und Biomembranen. *Schweiz Zschr Ganzheitsmed* 2009;21(1):42–53.
- 7 Mencher SK, Wang LG: Promiscuous drugs compared to selective drugs (promiscuity can be a virtue). *BMC Clin Pharmacol* 2005;5(1):3.
- 8 Firestone GL, Sundar SN: Anticancer activities of artemisinin and its bioactive derivatives. *Expert Rev Mol Med* 2009;11:e32.
- 9 Jurenka JS: Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical research. *Altern Med Rev* 2009;14(2): 141–53.
- 10 Ramasamy K, Agarwal R: Multitargeted therapy of cancer by silymarin. *Cancer Lett* 2008;269(2): 352–62.
- 11 Reichling J, Hostanska K, Saller R: [St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) – multicomponent preparations versus single substances.] *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2003;10(suppl 1):28–32.
- 12 Saller R, Brignoli R, Melzer J, Meier R: An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin. *Forsch Komplementmed* 2008;15(1):9–20.
- 13 Saller R, Melzer J, Reichling J: [St. John's Wort (*Hypericum perforatum*): a plurivalent raw material for traditional and modern therapies]. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2003;10 (suppl 1):33–40.
- 14 Saller R, Melzer J, Reichling J, Brignoli R, Meier R: An updated systematic review of the pharmacology of silymarin. *Forsch Komplementmed* 2007; 14(2):70–80.